



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2015

Nalmefen und Opioid-Entzugssyndrom: systematische Analyse der globalen Pharmacovigilance Datenbank

Dahmke, H ; Kupferschmidt, H ; Kullak-Ublick, G A ; Weiler, S

Abstract: Nalmefene (Selincro®) is a selective opioid receptor antagonist, which was licensed in April 2014 in Switzerland for the reduction of alcohol consumption in adults with a high drinking risk level. 200 reports of adverse drug reactions of nalmefene have been documented worldwide in the WHO global pharmacovigilance database between 07.03.1997 to 01.03.2015. In 21 cases (10.5%) nalmefene and an opioid were administered concomitantly, causing withdrawal symptoms. Until now, the regional pharmacovigilance center in Zurich received four cases of nalmefene combined with opioids. This combination should be avoided.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002160>

Other titles: Nalmefene and opioid withdrawal syndrome: analysis of the global pharmacovigilance database for adverse drug reactions

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-113491>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Dahmke, H; Kupferschmidt, H; Kullak-Ublick, G A; Weiler, S (2015). Nalmefen und Opioid-Entzugssyndrom: systematische Analyse der globalen Pharmacovigilance Datenbank. *Praxis*, 2015(104):1129-1134.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002160>

Nalmefen und Opioidentzugssyndrom:

Eine systematische Analyse der globalen Pharmacovigilance Datenbank

Hendrike Dahmke¹, Hugo Kupferschmidt^{1,2}, Gerd A. Kullak-Ublick¹, Stefan Weiler¹

¹Regionales Pharmacovigilance Zentrum, Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich, ²Tox Info Suisse, Assoziiertes Institut der Universität Zürich

Zeichen (mit Wortzwischenräumen) Abstracts, Schlüsselwörter und Haupttext: 17.823

Abbildungen: 1, Tabellen: 1, Referenzen: 9, Seiten: 13.

Abkürzungen:

UAW Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, EMA Europäische Arzneimittel-Agentur, FDA

Amerikanische Arzneimittelbehörde, WHO Weltgesundheitsorganisation, Individual Case Safety Reports ICSR

Zusammenfassung:

Nalmefen (Selincro®) ist ein selektiver Opioidrezeptorantagonist, der im April 2014 in der Schweiz zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten auf einem hohen Risikoniveau zugelassen wurde. Eine systematische Suche in der globalen WHO Datenbank der Pharmacovigilance VigiBase™ ergab weltweit 200 Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Nalmefen im Zeitraum von 07.03.1997 bis 01.03.2015. In 21 Fällen (10.5%) wurde Nalmefen zusammen mit einem Opioid verabreicht, was zu Entzugssymptomen führte. Bisher wurden dem regionalen Pharmacovigilancezentrum Zürich vier Fälle gemeldet, in denen Nalmefen mit Opioiden kombiniert wurde. Diese Arzneimittelkombination sollte strikt vermieden werden.

Abstract:

Nalmefene (Selincro®) is a selective opioid receptor antagonist, which was licensed in April 2014 in Switzerland for the reduction of alcohol consumption in adults with a high drinking risk level. 200 reports of adverse drug reactions of nalmefene have been documented worldwide in the WHO global pharmacovigilance database between 07.03.1997 to 01.03.2015. In 21 cases (10.5%) nalmefene and an opioid were administered concomitantly, causing withdrawal symptoms. Until now, the regional pharmacovigilance center in Zurich received four cases of nalmefene combined with opioids. This combination should be avoided.

Résumé:

Nalmefene (Selincro®) est un antagoniste sélectif des récepteurs opioïdes qui a été approuvé en Avril 2014 en Suisse, pour réduire la consommation d'alcool chez les patients à un niveau de risque élevé. 200 rapports de réactions indésirables de nalméfène ont été documentés dans le monde entier dans la base de données de pharmacovigilance mondiale de l'OMS dans la période du 07.03.1997 au 01.03.2015. Nalmefene a été administré avec un opioïde dans 21 cas (10,5%), provoquant des symptômes de sevrage. Jusqu'à présent, le Centre régional de pharmacovigilance à Zurich a reçu quatre cas de nalmefene combinée avec des opioïdes. Cette combinaison de médicaments doit être strictement évitée.

Schlüsselwörter

Alkoholabhängigkeit, Arzneimittelinteraktion, Opioid-Rezeptoren, Entzugssymptome, Entzugssyndrom

alcohol dependence, drug-drug interaction, opioid receptors, withdrawal symptoms, withdrawal syndrome

dépendance à l'alcool, les interactions médicamenteuses, les récepteurs opioïdes, les symptômes de sevrage, le syndrome de sevrage

Haupttext

Hintergrund:

Nalmefen ist ein selektiver Opioidrezeptorantagonist mit antagonistischer Aktivität an μ - und δ -Rezeptoren und partiell agonistischer Wirkung an κ -Rezeptoren [1, 2]. Seit April 2014 ist Nalmefen unter dem Namen Selincro® (Lundbeck) in der Schweiz zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem „hohen Risiko-Niveau“ befindet, zugelassen [1]. Entsprechend Schweizer Fachinformation sind Voraussetzungen für eine Anwendung von Selincro® eine initiale Untersuchung, kontinuierliche psychosoziale Unterstützung, sowie ein weiterhin erhöhter Alkoholkonsum zwei Wochen nach der initialen Untersuchung [1]. Nalmefen wird bei Bedarf an den Tagen, an denen ein Risiko für Alkoholkonsum besteht, verabreicht. Es soll dabei 1 bis 2 Stunden vor dem geplanten Alkoholkonsum eine Tablette zu 18 mg oral eingenommen werden. Dies ist auch die maximal empfohlene Tagesdosis [3].

Bei Alkoholabhängigkeit werden endogene Opiode bei Alkoholkonsum freigesetzt. Diese binden an μ - und δ -Rezeptoren und bewirken eine vermehrte Freisetzung von Dopamin im mesolimbischen System, wodurch ein Belohnungsgefühl entsteht. Nalmefen soll dabei als Opioidrezeptorantagonist das positive Belohnungsgefühl von Alkohol und damit den Alkoholkonsum reduzieren [3].

In der Schweiz gibt es derzeit sechs regionale Pharmacovigilance-Zentren, welche Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) entgegennehmen, bearbeiten und an das nationale Pharmacovigilance Zentrum der Swissmedic weiterleiten. Das Heilmittelgesetz schreibt die Meldung schwerwiegender, bisher unbekannter oder in der Fachinformation des betreffenden Medikamentes ungenügend erwähnter unerwünschter Wirkungen vor. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sind dabei definiert als solche, die tödlich verlaufen, lebensbedrohend sind, zu einer Hospitalisation oder deren Verlängerung führen und/oder schwere oder bleibende Schäden verursachen. Hierbei ist es nicht notwendig, den Kausalzusammenhang zwischen einem Ereignis und einem Medikament nachzuweisen, da alleine der Verdacht reicht, um eine Meldung zu machen. Besondere Aufmerksamkeit bekommen Wirkstoffe, die erst seit kurzem auf dem Markt zugelassen sind, wie beispielsweise Nalmefen. Von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA ist Nalmefen zur Behandlung von Opiatüberdosierungen zur Umkehrung der Opiatwirkung seit 1995 zugelassen, aber nicht zum Alkoholentzug.

Es wurde eine systematische Recherche in der WHO Datenbank der Pharmacovigilance durchgeführt. Die gemeldeten UAW Fälle des regionalen Pharmacovigilancezentrum Zürich wurden detailliert analysiert.

Systematische Recherche in der WHO Pharmacovigilance Datenbank:

Eine Suche in der globalen Datenbank VigiBase™ zu individuellen Case Safety Reports (ICSR) der Pharmacovigilance der Weltgesundheitsorganisation WHO wurde mit der Software VigiLyze™ durchgeführt [4]. Als Suchkriterium wurde der Substanzname von Nalmefen („subst. Nalmefene“) benutzt. Dies ergab weltweit insgesamt 200 ICSR zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Nalmefen im Zeitraum von 07.03.1997 bis 01.03.2015 (siehe Abbildung). Im überwiegenden Teil dieser 200 Fälle (68%, n=135) handelte es sich um männliche Patienten, vorwiegend im Alter zwischen 45 und 64 Jahren (53%, n=105). Über 90% der Meldungen stammen aus Europa (n=183), wo Nalmefen auch durch die europäische Arzneimittel-Agentur EMA seit 02/2013 zur Alkoholreduktion zugelassen ist. Ausserdem wurde die überwiegende Mehrheit der ICSR (175 Meldungen, 87.5%) ab 2013 registriert. Anschliessend wurden an Hand der kodierten Begleitmedikation mit Opioiden die ICSR weiter selektioniert. In 21 Fallberichten (10.5%) ergab sich aus dieser Analyse der Komedikation, dass gleichzeitig mit Nalmefen ein Opioid verabreicht wurde (vgl. Tabelle). Hiervon war das Begleitopiod in 13 Fällen (69%) Methadon. Die Patienten waren mehrheitlich männlich (86%, n=18). Es wurden in 12 Fällen „Entzugssymptome“ oder „Entzugssyndrom“ als UAW gemeldet. In den anderen Fällen wurden mit Tachykardie, Agitation, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen oder ähnlichem über Symptome berichtet, welche sich auch mit Entzugerscheinungen in Einklang bringen lassen. Meist kam es zu einer Hospitalisation bzw. Verlängerung einer Hospitalisation und im weiteren Verlauf zu einer Erholung der Beschwerden.

Fallbeschreibungen:

Das regionale Pharmacovigilancezentrum Zürich erhielt über die Jahreswende vier UAW Meldungen den selektiven Opioidrezeptorantagonisten Nalmefen (Selincro®) betreffend.

Fall 1

Ein 45-jähriger Patient nahm zu Weihnachten eine Tablette Nalmefen 18mg ein, um den Alkoholkonsum zu kontrollieren. Circa eine Stunde nach Einnahme traten dann Myoklonien und Emesis auf, die für etwa zwölf Stunden anhielten. Zu Silvester erfolgte die nächste Einnahme, was wiederum zu denselben Symptomen führte. Der Patient wurde daraufhin eine Nacht hospitalisiert und mit Methadon, Oxazepam und Clonidin behandelt. Hier stellte sich heraus, dass der Patient dem verschreibenden Arzt nichts von seiner begleitenden Methadontherapie berichtet hatte.

Fall 2

Ein 39-jähriger Patient nahm nach Neujahr das erste Mal Nalmefen ein, welches er von seinem Hausarzt verschrieben bekommen hatte. Daraufhin entwickelte der Patient Tremor, Unruhe und zeigte eine leichte Tachykardie, weshalb er stationär aufgenommen wurde. Auch dieser Patient war im Opiat-Substitutionsprogramm und nahm seit 8 Jahren einmal täglich 50mg Methadon ein. Zur Behandlung der Entzugssymptome erhielt er 25mg Methadon, gefolgt von Morphin 5mg/h über Perfusor. Nach 72-stündigem stationärem Aufenthalt konnte der Patient entlassen werden.

Fall 3

Ein 58-jähriger Patient nahm kurz nach Neujahr zum ersten Mal Nalmefen ein. Anschliessend konsumierte er „wie geplant“ Alkohol. Zwei Stunden nach Einnahme kam es zu ersten Symptomen. Der Patient wurde mit Verwirrungszustand und starker Unruhe stationär aufgenommen. Er war dabei hypertensiv mit Blutdruckwerten von ca. 160/100mmHg. Zudem bestand starke Diarrhoe und Emesis. Hämodynamisch war der Patient stabil und fieberfrei. In der weiteren anamnestischen Abklärung stellte sich heraus, dass der Patient in der Vergangenheit verschiedene Substanzen missbräuchlich eingenommen hatte und er im Opiat-Substitutionsprogramm war. Die übliche Tagesdosis des Patienten an Methadon betrug 90 mg. Im Spital wurde der Patient mit Benzodiazepinen i.v. und Methadon peroral behandelt. Im Laufe von 12 Stunden erholte sich der Patient und konnte anschliessend wieder entlassen werden.

Fall 4

Ein 65-jähriger Patient nahm aufgrund eines chronischen Alkoholabusus erstmals Nalmefen ein. Ausserdem bestand wegen eines chronisch-radikulären Schmerzsyndroms eine Langzeittherapie mit Oxycodon 40mg jeweils morgens und abends. Nach der Einnahme von Nalmefen reagierte der Patient mit Bauchschmerzen, Nausea und allgemeinem Unwohlsein. Es erfolgte eine stationäre Aufnahme und hier wurde die nicht-opioide Analgesie ausgebaut, worunter es zu einem Rückgang der Schmerzen im Rücken auf das Ausgangsniveau kam. Die weiteren Symptome dauerten jedoch insgesamt vier Tage an.

Diskussion:

Die Therapie mit Nalmefen stellt ein neues Therapiekonzept bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit dar. Statt eines Entzugs wird hier zunächst eine Reduktion des Alkoholkonsums angestrebt [3]. Im Gegensatz zu Disulfiram, welches durch Hemmung der Acetaldehyddehydrogenase massive Intoxikationssymptome hervorruft, soll Nalmefen nur den positiven Belohnungseffekt des Alkohols mindern und so einen sanften Ausstieg aus der Abhängigkeit ermöglichen [2, 3]. Dabei treten gewisse Lifestyle-Aspekte bei der Nalmefen Verabreichung in den Vordergrund: eine regelmässige Tabletten-Einnahme erfolgt nicht,

vielmehr nimmt der Patient an jenen Tagen, an welchen ein „besonderes Risiko für Alkoholüberkonsum“ besteht, nach Bedarf ein bis zwei Stunden vor Konsum eine Tablette von 18mg Nalmefen ein [5-7]. Die Nalmefen Einnahme erfolgte beispielsweise im ersten vorgestellten Fall nur an den Feiertagen am Jahresende.

In allen vier oben beschriebenen Fällen wurde Nalmefen zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit einem Opioidrezeptoragonisten verschrieben. In drei dieser Fälle bestand neben dem Alkoholabusus der Patienten zusätzlich eine Opioidabhängigkeit, welche mit Methadon substituiert wurde. Dies führte zum Auftreten von teils schweren Entzugssymptomen und auch zur Hospitalisation aller vier Patienten. Es handelte sich jeweils um die erste Gabe von Nalmefen in der therapeutischen Dosierung von 18mg. In zwei Fällen ist die Latenzzeit bis zum Auftreten der Symptome recht exakt bekannt, hier traten die Entzugserscheinungen eine bzw. zwei Stunden nach der Einnahme von Nalmefen auf. Die Patienten 11 und 12 wurden zwischenzeitlich in Fallschilderungen detailliert veröffentlicht [8]. Patient 11 erlitt schwere Opioidentzugssymptome wenige Stunden nach der erstmaligen Einnahme von 32 mg Nalmefen. Eine intensivmedizinische Hospitalisation und Therapie mit Morphin, Midazolam, Propofol und Clonidin waren für 3 Tage notwendig. Bei Patient 12 begannen Entzugssymptome etwa 2 Stunden nach der ersten Nalmefengabe. Die Therapie des Entzugssyndroms beinhaltete Morphin, Midazolam, Propofol und Clonidin bei einem 3-tägigen Intensivstationsaufenthalt.

In der WHO Datenbank ist eine derartig genaue Angabe leider nicht vorhanden. Jedoch sind Startdatum von Nalmefen und Beginn der Symptome in den meisten Meldungen identisch (Latenzzeit <1 Tag). Aber es kam bei allen gemeldeten Fällen von Nalmefen in Kombination mit Opiaten zu Entzugssymptomen. Bei Fall 8 wurde eine Pankreatitis gemeldet, welche ebenfalls mit abdominalen Schmerzen einhergeht und eine Entzugssymptomatik bei einem Patienten mit Erhöhung der Lipase oder Amylase bei chronischem Alkoholkonsum imitieren kann.

Auf Grund der in der WHO Datenbank genannten Angaben zum Ursprungsland sowie Alter und Geschlecht des Patienten können hier Doppelmeldungen bzw. Mehrfachnennungen desselben ICSR ausgeschlossen werden. Die ICSR sind anonymisiert, sodass eine Rückverfolgung darüber hinaus nicht möglich ist. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass weitere Fälle von Opioidentzugssymptomen unter der Kombination von Nalmefen mit Opioiden auf Grund von fehlenden Angaben betreffend der Komedikation nicht identifiziert wurden. Dadurch wäre die Dunkelziffer dieser klinisch relevanten Arzneimittelinteraktion potenziell noch höher. Die Daten in der WHO Pharmakovigilanz Datenbank sind inhomogen und abhängig von der Qualität der einzelnen ICSR.

Die Schweizerische Fachinformation warnt vor Arzneimittelinteraktionen bei der gleichzeitigen Anwendung von Nalmefen mit Opiat-Agonisten, welche in Arzneimitteln gegen Husten und Erkältungen, in Antidiarrhoika oder Analgetika vorhanden sein können. Selincro® ist daher

aufgrund der Gefahr eines akuten Opiatentzugssymptoms bei Patienten mit vorliegender Opioid-Abhängigkeit oder Opioid-Missbrauch kontraindiziert [1]. Zu beachten ist hierbei, dass auch die Langzeitbehandlung mit Opioiden zur Schmerztherapie eine Opioidgewöhnung darstellt. In der deutschen Fachinformation Rote Liste® ist diese Kontraindikation auch explizit auf Patienten, die Opioidanalgetika einnehmen, erweitert. Patienten mit Begleittherapie mit Opioidagonisten wurden auch in klinischen Studien ausgeschlossen [5-7, 9].

Der maximale Plasmaspiegel von Nalmefen wird bei oraler Einnahme nach ungefähr 1 bis 2,5 Stunden erreicht [1]. Dies korreliert gut mit dem Auftreten der Entzugssymptome eine bzw. zwei Stunden nach Einnahme bei den Patienten in den geschilderten Fallberichten. Bei leichter oder mässiggradiger Leberfunktionsstörung, welche verstärkt bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus auftreten, können die Plasmaspiegel im Vergleich zu gesunden Patienten auch um den Faktor 1,5- bis 2,9 erhöht sein und damit zu einer verstärkten Wirkung führen [2]. Die terminale Halbwertszeit von Nalmefen wird auf ca. 10 bis 12 Stunden geschätzt [1, 2]. Damit sind erst nach ca. 2 bis 3 Tagen über 90% der Substanz aus dem Körper ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon im Plasma beträgt andererseits etwa 4,5 Stunden, die von Methadon liegt bei chronischem Gebrauch im Mittel bei 25 Stunden, mit einer grossen interindividuellen Variabilität. Verantwortlich für die lange Wirkdauer von Nalmefen ist auch die sehr hohe Affinität zu den Opioidrezeptoren. So sind nach 26 Stunden noch immer 83-100% der Opioidrezeptoren besetzt, was zu einer kompetitiven Bindung am Opiodrezeptor zusammen mit Opiaten führt [2]. Auf Grund der unterschiedlichen Halbwertszeiten sowie der Rezeptoraffinität kann ein prolongierter Antagonismus auftreten, weshalb Entzugssymptome mehrere Tage anhalten können. Bei den Patienten unter Methadontherapie wurden die Entzugssymptome durch Fortsetzen der Therapie mit Methadon bzw. mit Morphin behandelt, in zwei Fällen ist bekannt, dass sich die Patienten dann innerhalb von 12 Stunden erholten. Beim beschriebenen Patienten in Fall 4 wurde die Analgesie durch Nicht-Opiate ausgebaut. Die Dauer der Symptome betrug hier mit insgesamt vier Tage am längsten. Beim herkömmlichen Opioidentzugsyndrom wird häufig Methadon als Opioidagonist wegen der langen Wirkdauer eingesetzt, begleitend mit Clonidin, Benzodiazepinen, Nicht-Opiat Analgetika, Antiemetika oder Obstipativa zur symptomatischen Therapie. Eine optimale Therapie der durch Nalmefen ausgelösten Entzugssymptome ist derzeit nicht bekannt. Aus pharmakologischer Sicht scheint wegen der pharmakodynamischen Interaktion auf Rezeptorebene eine Titration des ursprünglichen Opiats sinnvoll. Hierbei sollten die verschiedenen Halbwertszeiten und Wirkdauern der Substanzen berücksichtigt werden.

Die Häufung der UAW Meldungen im Zusammenhang mit Nalmefen um die Jahreswende lässt sich möglicherweise auf die erhöhte Bereitschaft von Patienten in diesem Zeitraum zurückführen, persönliche Vorsätze umzusetzen. Auch bei der medizinischen Unterstützung zur

Umsetzung dieser an sich guten Vorsätze sollte an die Möglichkeit von Arzneimittelinteraktionen gedacht werden. Bei der Behandlung mit Nalmefen sind jedoch auch der psychosoziale Kontext der Betroffenen, die Motivation sowie die langfristige Behandlung wesentliche Behandlungsstrategien, auch wenn das Medikament nur bei Bedarf eingenommen wird. Vor Hinzufügen eines neuen Medikamentes, auch von Bedarfsmedikamenten wie Nalmefen, zu einem Therapieplan sollte eine Erhebung einer möglichst vollständigen Medikamentenanamnese stehen. Die Dokumentation des Konsums von Alkohol, Nikotin und anderen berauschenden Substanzen, wie von Opioiden im vorliegenden Fall, kann zur Vermeidung von Arzneimittelinteraktionen beitragen. Bei schädlichem Alkoholüberkonsum sollte gerade auch an die Möglichkeit einer Polytoxikomanie gedacht werden.

Bei Auftreten einer schwerwiegenden oder medizinisch wichtigen UAW, insbesondere bei neu zugelassenen Wirkstoffen, besteht ausserdem eine Meldepflicht für Fachpersonen, die Arzneimittel gewerbsmässig anwenden oder abgeben.

Zusammenfassend sollte vor Verabreichung von Nalmefen eine begleitende Opioidgabe oder Substitutionstherapie ausgeschlossen werden, da es sonst zu schwerwiegenden Entzugssymptomen kommen kann – auch bei einem Einsatz „in Reserve“.

Bemerkung:

Das nationale Pharmacovigilance Zentrum Swissmedic ist von der vorliegenden Publikation unterrichtet. Die dargestellten Aspekte geben die Meinung der Autoren wider und nicht von der WHO, Vigibase oder Swissmedic.

Key Messages:

- Vor Beginn der Nalmefenbehandlung sollte sichergestellt werden, dass neben Alkoholmissbrauch keine Opiatabhängigkeit besteht.
- Die gleichzeitige Gabe von Nalmefen und Opioiden sollte vermieden werden, da aufgrund der kompetitiven Bindung an den Opioidrezeptor Entzugserscheinungen auftreten können.
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und -Interaktionen von Medikamenten, die in den letzten fünf Jahren zugelassen wurden, sollten zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit an die regionalen Pharmacovigilancezentren gemeldet werden.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Stefan Weiler, PhD

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie

UniversitätsSpital Zürich

Rämistrasse 100

CH – 8091 Zürich

E-mail: Stefan.Weiler@usz.ch

Tel.: +41 44 255 20 67

Fax: +41 44 255 44 11

Bibliographie

1. Schweizerische Fachinformation (www.swissmedicinfo.ch) Selincro®
2. Röllin A: Nalmefen. Pharma-Kritik 2014; 36: 29-31.
3. Paille F, Martini H, Nalmefene: A new approach to the treatment of alcohol dependence. Subst Abuse Rehabil 2014; 5: 87–94.
4. <https://vigilyze.who-umc.org/> (abgerufen am 04.03.2015)
5. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K; ESENSE 2 Study Group: A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23: 1432-1442.
6. Mann K, Bladström A, Torup L, Gual A, van den Brink W: Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. Biol Psychiatry 2013;73:706-13.
7. van den Brink W, Aubin HJ, Bladström A, Torup L, Gual A, Mann K: Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. Alcohol Alcohol 2013; 48: 570-578.
8. Donnerstag N, Schneider T, Lüthi A, Taegtmeyer A, Raetz Bravo A, Mehlig A. Severe opioid withdrawal syndrome after a single dose of nalmefene. Eur J ClinPharmacol. 2015 Jun 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26050241.
9. van den Brink W, Strang J, Gual A, Sørensen P, Jensen TJ, Mann K: Safety and tolerability of as-needed nalmefene in the treatment of alcohol dependence: results from the Phase III clinical programme. Expert Opin Drug Saf. 2015; 14: 495-504.

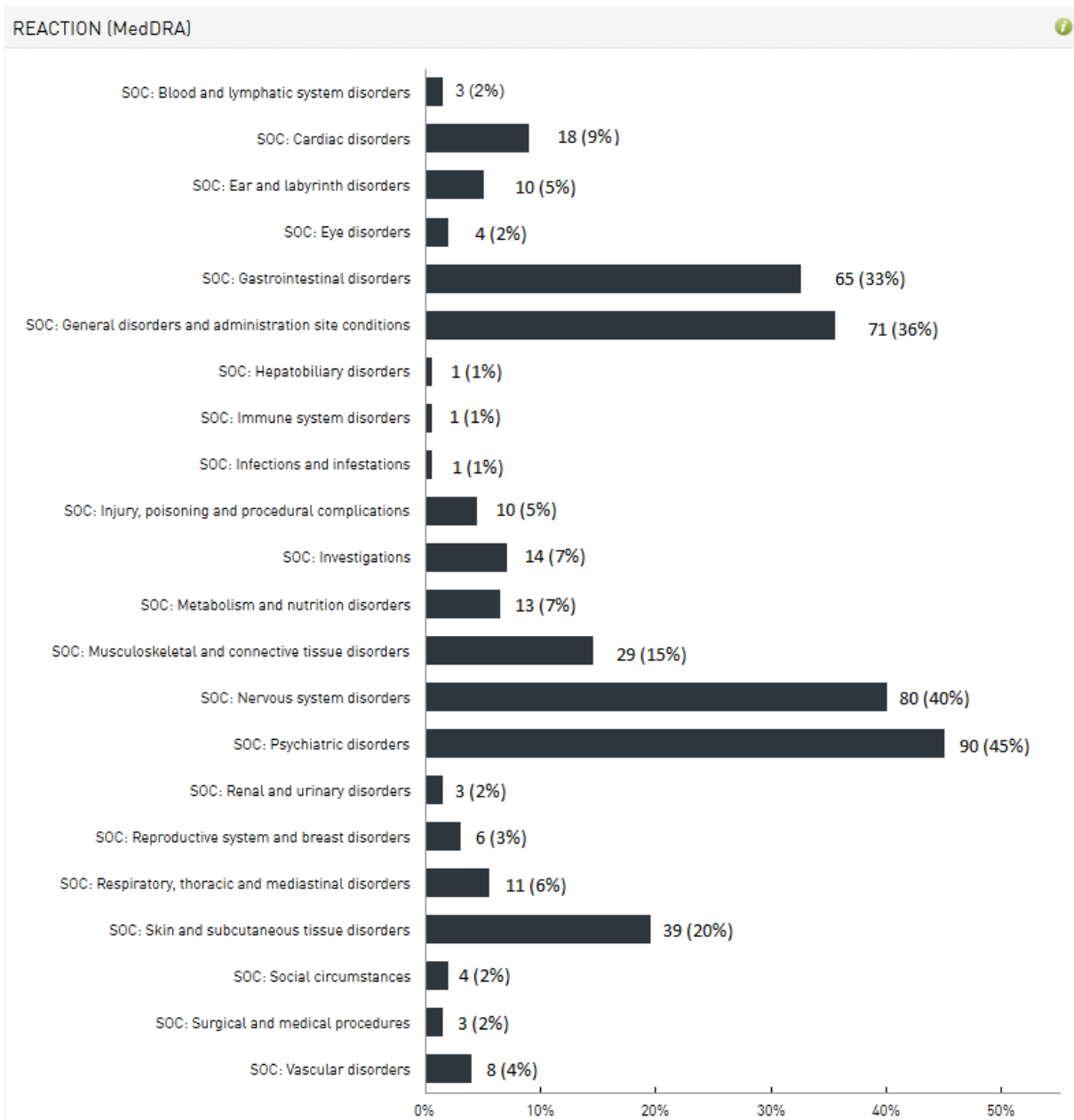


Abbildung: Unerwünschte Arzneimittelreaktionen unter Nalmefen weltweit aus der WHO Datenbank zu individuellen Case Safety Reporten in der Pharmacovigilance im Suchzeitraum von 07.03.1997 bis 01.03.2015. Nach System Organ Class (SOC) entsprechend MedDRA (Medical Dictionary of Regulatory Activities) sortiert. Mehrfachnennungen möglich. Insgesamt 484 UAW in 200 Meldungen mit Nalmefen berichtet.

Patient	Geschlecht	Alter	Begleitopioid	UAW	Latenzzeit	Schweregrad/Verlauf	Outcome
1	m	45	Methadon	Entzugssymptome	1 Stunde	Hospitalisation	Erholt
2	m	39	Methadon	Entzugssymptome	<1 Tag	Hospitalisation	Erholt
3	m	58	Methadon	Entzugssymptome	2 Stunden	Hospitalisation	Erholt
4	m	65	Oxycodon	Entzugssymptome	<1 Tag	Hospitalisation	Erholt
5	m	36	Buprenorphin	Krämpfe, Hyperhidrose	<1 Tag	Hospitalisation/verlängerte Hospitalisation	Erholt
6	m	41	Methadon	Entzugssyndrom	<1 Tag	Hospitalisation/verlängerte Hospitalisation	Erholt
7	m	36	Fentanyl	Entzugssyndrom	<1 Tag	Hospitalisation/verlängerte Hospitalisation	Erholt
8	m	39	Methadon	Akute Pankreatitis	<1 Tag	Hospitalisation/verlängerte Hospitalisation	Erholt
9	m	31	Methadon	Entzugssyndrom	<1 Tag	anders	Unbekannt
10	m	n.a.	Buprenorphin	Entzugssyndrom, Kältegefühl, Muskelkrämpfe, Dysästhesie	n.a.	anders	Erholt
11†	m	55	Methadon, Diamorphin	Entzugssymptome	Stunden	Hospitalisation/verlängerte Hospitalisation	Erholt
12†	m	43	Codein	Entzugssymptome, Agitation	2 Stunden	Hospitalisation/verlängerte Hospitalisation	Erholt
13	w	54	Methadon	Entzugsreaktion, motorische Unruhe	<1 Tag	Hospitalisation/verlängerte Hospitalisation	Erholt
14	m	42	Methadon	Entzugssyndrom	<1 Tag	Hospitalisation/verlängerte	Erholt

						Hospitalisation	
15	m	54	Methadon	Pankreatitis, Hyperhidrose, abdominelle Schmerzen	<1 Tag	Hospitalisation/verlängerte Hospitalisation	Erholt
16	m	52	Oxycodon	Malaise, Akathisie, Nervosität, Unruhe/Agitation, Muskelkrämpfe, Diarrhö, Hitzegefühl	n.a.	Hospitalisation/verlängerte Hospitalisation	Unbekannt
17	m	55	Methadon	Palpitationen, Emesis, Diarrhö, Hyperhidrose, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, visuelle Beeinträchtigung	<1 Tag	n.a.	Erholt
18	m	33	Methadon	Zittern, Diarrhö	<1 Tag	Hospitalisation/verlängerte Hospitalisation	Erholt
19	m	66	Methadon	Tachykardie, Tremor, Hypothermie	n.a.	Hospitalisation/verlängerte Hospitalisation	Unbekannt
20	w	53	Codein	Dypnoe, Malaise, Anaphylaxie	n.a.	anders	Erholt
21	w	28	Morphin	Hitzegefühl, Nausea, Emesis, Agitation	n.a.	anders	Erholt
Ges.:	3:18 (w:m)	44* (28- 66)	13x Methadon				18x erholt

Tabelle: UAW Meldungen weltweit der Kombination von Nalmefen mit Opioiden im Zeitraum von 07.03.1997 bis 01.03.2015: n.a. nicht vorhanden, m männlich, w weiblich, fett gedruckt sind Fälle, welche an das Regionale Pharmacovigilance Zentrum Zürich gemeldet wurden. w weiblich, m männlich. * Medianwert (Minumum – Maximum). † Patient 11 und 12 ebenfalls bei Donnerstag et al. 2015 [8].